

PENGUNAAN SEL PUNCA UNTUK TERAPI SEL JANTUNG

Diki & Soraya Habibi

PENDAHULUAN

Salah satu penyakit yang menyebabkan kematian adalah penyakit jantung, khususnya infark jantung. Penderita penyakit jantung di Amerika Serikat mencapai sedikitnya 5,1 juta orang dan diperkirakan akan meningkat sampai 25 % pada tahun 2030 (Libonati, 2015). Selain itu, penyakit jantung adalah penyebab kematian paling banyak pada orang dewasa dan penyakit non infeksi paling banyak pada anak-anak (Libonati, 2015). Bahkan jumlah orang yang menderita gangguan jantung mencapai 80 juta orang di Amerika Serikat. Diperkirakan bahwa penyakit jantung merupakan akan menjadi penyakit yang menyebabkan kematian terbanyak di dunia pada tahun 2020 (Aguire *et al.*, 2013).

Dewasa ini, salah satu upaya peningkatan kesehatan adalah melalui penerapan konsep smart city. Tulisan ini bermaksud menjelaskan penerapan konsep smart city dalam pengobatan penyakit jantung melalui teknologi sel punca. Secara khusus, konsep

smart city dalam tulisan ini dimaksudkan sebagai penerapan perangkat yang berbasis teknologi informasi.

Penggunaan teknologi teknologi informasi, misalnya yang adalah inti dari konsep smart city untuk peningkatan kualitas kesehatan masyarakat perkotaan. World Health Organization menerapkan adanya konsep healthy city, yaitu kota yang selalu menciptakan dan meningkatkan kondisi fisik dan sosial yang memungkinkan orang untuk saling mendukung sesama. Konsep healthy city juga menekankan pentingnya investasi dalam penyediaan infrastruktur teknologi informasi (Boulos & Shorbaji, 2014). Dengan demikian, konsep smart city bertujuan untuk meningkatkan pelayanan kesehatan melalui penggunaan teknologi informasi

Penggunaan teknologi informasi dalam smart city dapat menunjang teknologi bar seperti sel punca. Menurut Walls (2010), penggunaan smart system (sistem cerdas) meliputi peralatan sensor yang terkoneksi internet. Peralatan sensor tersebut memiliki ciri penting seperti dapat dipersonalisasi (Solanas *et al.*, 2014). Sifat ini sangat penting karena penggunaan sel punca memiliki kekhususan dalam hal asal selnya dan pengaruh sifat imunitas yang berbeda pada tiap orang. Penggunaan sistem cerdas dapat membantu penelitian tentang sel punca, karena sistem ini dapat menghubungkan berbagai lokasi penelitian (Lee *et al.*, 2016).

Sel punca merupakan sel yang menyerupai sel embrio dalam tubuh manusia dewasa. Sel ini dapat digunakan dalam pengobatan, termasuk dalam melakukan terapi gen. Sel punca dapat mengganti atau meregenerasi sel tubuh yang sudah rusak (NAS, 2009). Dalam pengobatan penyakit infark jantung, sel punca digunakan untuk meregenerasi sel jantung yang rusak.

KONSEP SMART CITY DI BIDANG KESEHATAN

Adanya teknologi komputer yang terkoneksi internet memungkinkan pemantauan kesehatan secara jarak jauh atau disebut telemedicine. Lee *et al.*, (2016) menyampaikan tentang penggunaan telemedicine di Singapura. Pusat kesehatan menggunakan perangkat seperti smart watches (jam tangan cerdas) dan c (pakaian cerdas).

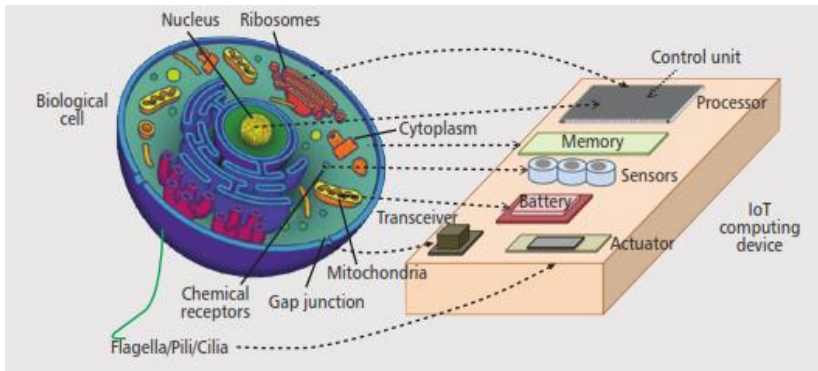
Peralatan ini terhubung melalui internet ke pusat kesehatan. Dengan demikian, data kesehatan pengguna perangkat ini seperti tekanan darah, detak jantung, dan suhu tubuh dapat langsung terkirim ke pusat kesehatan dari tempat tinggal atau tempat bekerja. Data tersebut merupakan sebagian data yang berguna dalam memantau tingkat kesehatan jantung.

Penggunaan sensor yang terhubung ke internet juga dapat digunakan untuk memantau keadaan tubuh bagian dalam seorang pasien dan membuat keputusan tentang pengobatan pasien. Akyildiz *et al.*, (2015) menggunakan biosensor yang terhubung dengan internet. Berbeda dengan Lee *et al.* , (2016), konsep penggunaan biosensor oleh Akyildiz *et al.*, lebih mengutamakan kemampuan perangkat cerdas itu untuk melakukan tindakan pemberian obat. Konsep Akyildiz ini didasarkan pada Internet of Things (IoT).

Internet of Things berarti adanya berbagai peralatan (sensor, peralatan elektronik) yang terkoneksi satu sama lain melalui internet dan dapat berhubungan secara otonom satu sama lain (Akyildiz *et al.*, 2015; De Farias, Pirmez, Costa, De Farias, F. M. , 2017). Menurut Akriyildiz *et al.*, penggunaan IoT adalah dalam pengamatan lingkungan, komunikasi antar mesin, dan smart city.

Perkembangan dalam bidang nanoteknologi menyebabkan terciptanya peralatan sensor berukuran sangat kecil. Ukuran peralatan itu adalah sekitar beberapa ratus nanometer. Menurut De Farias *et al.*, (2017), peralatan seperti ini disebut nanomachines. Peralatan nanomachines seperti ini adalah bagian dari Internet of Nano Things (INT) (Akyildiz *et al.*, 2015).

Penggunaan IoT berkembang ke arah penggunaan peralatan yang kecil, tersembunyi, dan nonintrusive untuk mengamati proses biologis dalam tubuh manusia. Perkembangan ini dinamakan Internet of Bio-Nano Things (IBNT). Contoh penggunaan IBNT adalah alat sensor berukuran sangat kecil yang berada di dalam tubuh pasien, yang dapat dilihat pada Gambar 1 (Akyildiz *et al.*, 2015).



Sumber: Akyildiz *et al.* (2015)

Gambar 1. Diagram Alat Sensor Internet of Bio-Nano Things dan Contoh Sebuah Sel Mahluk Hidup.

Satu model IBNT diperlihatkan oleh Akyildiz *et al.*, (2015) dengan membandingkan sebuah perangkat IBNT dengan sebuah model sel. Model itu terdiri atas unit kontrol, unit memori, unit proses, unit tenaga, unit komunikasi. Kesemua unit itu terkait dengan masing-masing organel sel. Unit kontrol adalah bagian dari IoT yang berhubungan dengan inti sel, khususnya pada bagian DNA. DNA adalah komponen sel yang berisi basis data bagi sel dan mengatur aktivitas sel. Maka bagian yang relevan dengan DNA pada IoT adalah software-nya.

Adanya perkembangan IBNT dapat membantu dokter dan peneliti dalam mengamati perkembangan suatu percobaan tentang sel punca dalam mengatasi kerusakan jaringan jantung. Sensor yang digunakan dapat mendeteksi kadar zat kimia tertentu yang menjadi acuan bagi keberhasilan atau kegagalan sel punca berdiferensiasi. Adanya koneksi antara sensor tersebut dengan internet akan sangat membantu kecepatan peneliti dan dokter untuk mendapatkan hasil yang akurat dan cepat. Akyildiz *et. al* (2015) menyebutkan contoh bahwa pertukaran ion Ca^{2+} sebagai fenomena yang dapat diamati dengan IBNT.

Menurut Farias *et al.*, (2017), masih terdapat tantangan dalam pelaksanaan IBNT. Tantangan tersebut berupa tersedianya

infrastruktur komunikasi yang handal dan terkoneksi dengan internet. Sejauh ini, belum ada penggunaan IBNT untuk memantau penggunaan sel punca dalam regenerasi sel jantung melalui sel punca. Untuk itu perlu ada tulisan mengenai sejauh mana IBNT dapat membantu dalam penggunaan sel punca untuk mengobati kerusakan sel jantung.

PENYAKIT INFARK JANTUNG

Penyakit infark jantung atau myocardial infarction (MI) disebabkan karena kerusakan pada otot jantung. Kerusakan itu terjadi karena berhentinya aliran oksigen ke jaringan otot ventrikel. Penyebab terhentinya aliran oksigen adalah sumbatan pada pembuluh darah arteri (Aguire *et al.*, 2013). Sumbatan itu dapat disebabkan oleh sel darah putih, lemak, atau kolesterol. Adanya penyumbatan itu menyebabkan jantung tidak mendapatkan pasokan darah. Akibatnya, jaringan jantung akan mati. Matinya jaringan itu bersifat permanen yang diiringi kematian otot jantung. Karena itu, kerusakan otot jantung merupakan penyakit yang mematikan (Gerbin & Murry, 2015).

Jaringan otot jantung memiliki daya regenerasi yang terbatas. Menurut Aguire *et al.*, (2013), jantung pada mamalia dewasa dianggap sebagai organ yang selnya sudah berhenti dari aktivitas differensiasi. Kematian pada penderita penyakit MI disebabkan karena kematian sel pada jaringan jantung mengganggu kerja jantung. Padahal sel otot jantung tidak dapat mengalami regenerasi.

POTENSI REGENERASI SEL OTOT JANTUNG MENGGUNAKAN SEL PUNCA

Tulisan ini membahas kemungkinan adanya regenerasi otot jantung dengan sel punca. Adanya kemampuan regenerasi sel otot jantung dapat membantu penyembuhan penderita MI. Sejumlah penelitian menunjukkan adanya kemungkinan melakukan regenerasi sel untuk membentuk jaringan baru (Gnecchi, 2012).

Peluang adanya regenerasi sel otot jantung diamati oleh Beltrami *et al.*, (2001). Penelitian Beltrami dkk. adalah mengamati tingkatan mitosis pada sel myosit pasien yang menderita penyakit MI. Penelitian

Beltrami dilakukan dengan mengamati adanya antigen Ki-67. Adanya antigen ini merupakan ciri adanya mitosis sel. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa 4 % dari myocyte mengalami mitosis di dekat lokasi jaringan yang terkena MI. Di jaringan yang jauh dari lokasi MI, mitosis berlangsung sebesar 1 %.

Adanya peristiwa mitosis pada sel myosit menunjukkan bahwa sel jantung dapat mengalami diferensiasi. Proses diferensiasi ini dapat membantu pemulihan pasien MI yang mengalami kerusakan jaringan akibat matinya sel yang tidak mendapat oksigen.

PENGERTIAN SEL PUNCA

Sel punca merupakan sel yang akan membentuk berbagai sel tubuh manusia. Sel punca adalah sel bersifat embrionik. Sel punca memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sel tubuh yang berbeda jenisnya. Kemampuan berdiferensiasi itu berbeda-beda pada tiap jenis sel. a tiga macam kemampuan sel untuk berdiferensiasi. Ketiga kemampuan itu adalah totipotensi, pluripotensi, dan multipotensi. Kemampuan berdiferensiasi pada jenis totipotensi ini adalah yang paling luas. Totipotensi adalah sifat untuk berdiferensiasi menjadi satu makhluk hidup utuh. Sifat ini dimiliki oleh zigot pada tahap morula (Li *et al*, 2017). Sifat diferensiasi yang lebih terbatas adalah pluripotensi. Sifat ini dimiliki sel punca embrio pada tahap blastula. Sel punca jenis ini dapat berdiferensiasi menjadi endoderm, mesoderm, dan ektoderm (Li *et al.*, 2017). Sifat diferensiasi ketiga, yaitu multipotensi bersifat lebih terbatas dari kedua kemampuan diferensiasi lainnya. Sifat multipotensi dimiliki oleh stem sel dewasa. Sel punca dewasa berjumlah sedikit di dalam jaringan yang sudah berdiferensiasi. Sel punca dewasa berperan dalam pemeliharaan jaringan. Sel stem dewasa hanya membentuk sel yang sejenis, misalnya sel yang ada dalam satu sistem organ tertentu (Li *et al.*, 2017).

Ada dua jenis sel punca dari asal mulanya. Yang pertama adalah embryonic stem cell (ESC) yang berasal dari jaringan sel embrio pada tahap blastosis. Pada manusia, tikus, dan primata, embrio pada tahap ini merupakan bola yang terdiri atas 100 sel (Alam, Ishfaq, & Kanam,

2016). Sel punca jenis ini memiliki sifat pluripoten dan kemampuan regenerasi yang luas (Bajada, 2008). Kemampuan pluripoten sel punca embrio dapat berguna bagi penyembuhan kerusakan jantung. Sel punca embrio dapat dikultur hingga beberapa generasi. Kemampuan untuk dikultur ini memudahkan dalam penelitian untuk penggunaan sel tersebut bagi penyakit jantung. Sel punca embrio juga dapat menghasilkan cardiac progenitor cell (Alam, Ishfaq, & Kanam, 2016). Cardiac progenitor cell merupakan salah satu jenis sel punca yang dapat membantu terbentuknya sel cardiomyocyte pada jantung. Alam, Ishfaq, & Kanam juga menyebutkan kemungkinan penggunaan sel punca embrio untuk mengatasi penyakit infark jantung, walaupun masih perlu penelitian lebih lanjut.

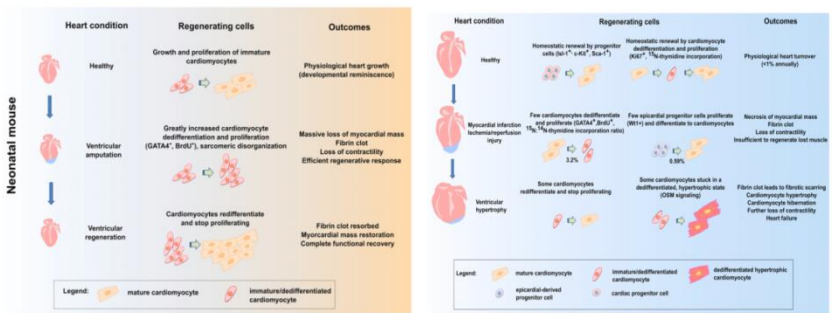
Jenis kedua adalah non embryonic stem cell (non-ESC) menurut Bajada (2008), atau adult stem cell (Alam, Ishfaq, & Kanam, 2016). Sel ini adalah sel yang belum mengalami diferensiasi dalam tubuh dewasa. Bila terjadi kerusakan atau kematian sel, maka sel stem akan mengganti sel di sekitarnya itu. Sel punca jenis non ESC memiliki sifat multipoten (Bajada, 2008). Ada beberapa asal sel punca non embrio. Sumber tersebut adalah dari cairan amnion, sumsum tulang, pembuluh darah, dan otot rangka. Sel punca tersebut umumnya bersifat dorman. Apabila terjadi luka atau kerusakan jaringan, barulah sel punca tersebut menjadi aktif dan mengganti sel yang rusak di sekitarnya. (Alam, Ishfaq, & Kanam, 2016).

PENGUNAAN SEL PUNCA UNTUK TERAPI

Transplantasi jantung mulai dirintis pada tahun 1960an. Akan tetapi, walaupun telah dilakukan 100 kali transplantasi di seluruh dunia, tingkat keberhasilannya masih rendah. Hanya seperempat pasien dapat bertahan selama beberapa bulan (Garbern & Lee, 2013). Selain rendahnya tingkat keberhasilan transplantasi jantung, penyediaan jaringan jantung dari transplantasi tidak memenuhi kebutuhan. Hal ini menunjukkan adanya cara baru untuk mengatasi infark jantung, selain dengan transplantasi jantung.

Saat ini diketahui bahwa jaringan jantung memiliki populasi sel punca yang dapat membantu regenerasi sel jantung (Alam, Ishfaq, &

Khanam, 2016; Berlo, 2014). Sebagai contoh, sel jantung tikus yang baru yang baru lahir memiliki kemampuan differensiasi, walaupun hanya 1%. Kemampuan ini berkurang pada sel jantung tikus dewasa (Aguire *et al.*, 2013). Perbedaan ini dapat dilihat pada Gambar 2. Menurut Bergman (2009), 20% sel otot jantung mengalami regenerasi pada anak umur 4 tahun. Pada orang dewasa berumur 50 tahun, 69% sel otot jantungnya sudah mengalami regenerasi sejak lahir.



Sumber: Aguire *et al.* (2013)

Gambar 2. Perbedaan Kemampuan Regenerasi Sel Jantung Neonatus dan Sel Jantung Tikus Dewasa.

Aguire *et al.*, menjelaskan bahwa terdapat peristiwa dediferensiasi dan proliferasi berperan penting dalam regenerasi sel jantung. Ada tiga tipe regenerasi sel jantung dari sel punca. Yang pertama adalah cardiac progenitor cell (CPC). Sel ini terdapat pada embrio sel jantung. Tipe kedua adalah terbentuknya sel baru pada jantung setelah lahir. Tipe ketiga pada salamander dan tikus yang baru lahir, adalah terbentuknya jaringan myocardium setelah adanya luka (Garbern & Lee, 2013).

Sel CPC berasal dari sel pendahulu di bagian mesoderm. Faktor yang perlu diteliti adalah sinyal yang dapat memulai dan menghentikan pertumbuhan sel. Adanya teknologi IBNT dapat membantu ahli dalam memonitor perkembangan sel CPC yang disuntikkan ke tubuh pasien. Hal ini membantu agar peneliti mudah

mendapat data mengenai sel CPC yang telah disuntikkan ke tubuh pasien secara lebih cepat dan terhubung melalui sistem internet.

Tipe kedua pembentukan sel jantung memiliki laju pertumbuhan hanya 1% pertahun (Garbern & Lee, 2013). Penelitian Kajstura *et. al* menunjukkan bahwa terdapat pertumbuhan sel jantung baru. Pada usia 25 tahun, laju pertumbuhan sel baru adalah 1,5 %. Namun pertumbuhan itu makin berkurang sejalan dengan penambahan umur Kajstura *et al.*, (2012).

Tipe ketiga regenerasi sel jantung dibuktikan dengan ditemukannya faktor transkripsi Gata-4. Kelemahan dari tipe ini adalah bahwa kemampuan regenerasi ini menghilang pada usia 7 hari setelah kelahiran (Garbern & Lee, 2013). Menurut Aguire *et al.*, (2014), apabila terjadi luka pada jantung, akan terjadi respons regeneratif yang bersifat endogen. Tapi kemampuan regenerasi ini terbatas dan hanya terjadi pada daerah peri-infarct (Senyo, *et al.*, 2013).

SUMBER TERJADINYA REGENERASI MYOCARDYOCITE

Ada dua teori mengenai asal terjadinya regenerasi myocardiocyte. Yang pertama adalah adanya sel punca yang tumbuh menjadi myocardiocyte. Yang kedua adalah adanya sel myocardiocyte dewasa yang kembali mengalami mitosis. Belum ada bukti yang menunjukkan bahwa salah satu teori adalah yang lebih kuat (Garbern & Lee, 2013).

Ada beberapa jenis sel punca yang dapat digunakan untuk membentuk sel otot jantung. Jenis sel punca tersebut antara lain yaitu: 1. Mesenchymal stem cell (MSC), 2. Embryonic Stem Cell (ESC), 3. Induced pluripotent stem cell (iPSC), 4. skeletal myoblast, 5. bone marrow-derived stem cell, 6. cardiac progenitor cell, 7. Cardiac stem cell (Konoplyannikov, 2016; Garbern & Lee, 2013).

1. Mesenchymal Stem Cell

Mesenchymal stem cell (MSC) adalah sel punca yang berasal dari berbagai sumber seperti sumsum tulang, jaringan lemak, dan darah tepi. Sel ini mudah direproduksi dalam kultur sel. Sel MSC juga dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, seperti sel lemak, osteoblas, kondrosit, (Konoplyannikov, 2016). Menurut Gerbin &

Murry (2015), konsentrasi sel MSC adalah 0,01% dari isolasi sel punca yang ada di sumsum tulang.

Satu contoh penelitian mengenai diferensiasi MSC adalah Makino, *et al.*, (1999) yang menggunakan perlakuan 5-azacytidine pada MSC yang berasal dari tulang rawan tikus. Hasilnya adalah 30% sel mengalami diferensiasi menjadi cardiomyocyte. Percobaan yang dilakukan Wang, Jiang, & Ma (2006). juga menunjukkan bahwa selain berdiferensiasi menjadi cardiomyocyte, sel MSC juga membentuk sel otot polos dan sel endotel. Adanya kedua jenis sel ini juga membantu perbaikan fungsi jantung.

Kelebihan lain dari MSC adalah dapat membantu proses angiogenesis, yaitu terbentuknya pembuluh darah baru. Pembentukan pembuluh darah itu didorong oleh pengeluaran hepatocyte growth factor (HGF) dan Angiopoeitin (Ang-1). (Konopyannikov *i.*, , 2016).

Sebaliknya, Gerbin dan Murry (2015) menyatakan bahwa pada umumnya tidak ada manfaat penggunaan MSC secara jangka panjang. Manfaat yang ada adalah pengurangan daerah yang mengalami luka, tetapi tidak ada perbaikan fungsi sistolik. Sel punca MSC yang ditransplantasikan akan mati dalam waktu beberapa minggu kemudian.

2. Embryonic Stem Cell (ESC)

ESC berasal dari bagian dalam massa sel bagian dalam blastosis. ESC memiliki sifat totipotensi, yaitu dapat berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel, termasuk menjadi sel otot jantung (Konopyannikov, 2016). Kelebihan penggunaan ESC adalah kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, termasuk cardiomyocyte (Hartman *et al.*, 2016).

Penelitian mengenai ESC diawali oleh Thomson *et al.*, (1998) yang mengisolasi ESC dari blastosis manusia. Laflamme *et. al* (2007) melakukan eksperimen untuk menghasilkan sel otot jantung dari populasi sel ESC yang diberi zat activin A dan bone morphogenic faktor 4. Tohyama *et al.*, (2013) dapat menghasilkan 99% kemurnian sel otot jantung dari perubahan ESC. Pengujian kemurnian oleh Tohyama *et al.*, itu adalah dengan mengukur kadar metabolisme glukosa dan laktat. Menurut Xue *et al.*, (2005), sel ESC manusia yang

sudah berdiferensiasi menjadi sel otot jantung ditransplantasi pada tikus. Sel tersebut dapat bergabung dengan sel jantung tikus itu dan dapat berinteraksi secara fungsional dengan sel inangnya. Menurut Garbern & Lee (2013), belum ada percobaan penggunaan ESC pada manusia. Percobaan baru dilakukan pada tikus dan kera Rhesus.

Satu masalah dalam penggunaan ESC adalah mendapatkan jumlah yang banyak dan tingkat kemurnian yang tinggi. Pada awalnya, mendapatkan sel ESC dalam jumlah besar dan tingkat kemurnian tinggi masih sulit. Untuk mengatasi kesulitan tersebut, ada beberapa metode yang digunakan, misalnya dengan penggunaan cara kultur tertentu, modifikasi genetik, atau pemberian zat kimia dan biologi tertentu (Duelen & Sampaolesi, 2017).

Walaupun ada sisi positifnya, ada juga sisi negatif dalam penggunaan sel ESC. Penggunaan sel ESC secara etika masih diragukan, karena sel ini didapat dari jaringan embrio manusia. Selain itu, penggunaan ESC dapat menyebabkan timbulnya tumor, dan reaksi imunitas (Duelen & Sampaolesi, 2017; Garbern & Lee, 2013; Konoplyannikov, 2016).

3. Induced Pluripotent Stem Cell

Induced Pluripotent Stem Cell (IPSC) menurut Yamanaka (2007) berasal dari sel somatik diploid dewasa. Menurut Takahashi *et al* (2007), sel ini dapat berasal dari berbagai jaringan tubuh. Sel tersebut berubah menjadi sel punca dengan pemberian faktor transkripsi seperti Oct3/4, Sox2, Klf4 dan c-Myc. Seperti ESC, sel punca jenis ini juga memiliki sifat totipotensi. Takahashhi *et al.*, (2007) dan Yu *et al.*, (2007) menghasilkan IPSC dari sel fibroblas manusia. Nelson *et al.*, (2009) menggunakan sel punca jenis ini untuk memperbaiki jaringan jantung tikus dan menunjukkan hasil yang baik, yaitu dapat mengembalikan fungsi jantung.

Penggunaan sel IPSC juga memiliki kelemahan seperti rendahnya efisiensi proses pembuatan sel ini dan hasil diferensiasinya dapat menjadi beberapa jenis sel yang bukan sel otot jantung. Selain itu, ada juga resiko terjadinya sel tumor atau terjadinya reaksi penolakan (Konoplyannikov, 2016; Yoshida & Yamanaka, 2011).

Untuk mengatasi kemungkinan terjadinya tumor akibat transplantasi sel IPSC, terdapat kemungkinan penggunaan biosensor seperti dalam penelitian IBNT. Yea *et al.*, (2016) melakukan penghitungan sel IPSC yang masih memiliki sifat pluripoten dan belum terdiferensiasi berdasarkan sifat elektrokimia.

Adanya penemuan faktor transkripsi (OCT3/4, KLF4, SOX2 and MYC) membantu perubahan sel somatik dewasa menjadi sel yang bersifat pluripoten (Li, 2017).

4. Skeletal Myoblast

Skeletal myoblast merupakan jenis sel pertama yang digunakan dalam pengobatan sel jantung (Garbern & Lee, 2013). Kelebihan jenis sel ini adalah tidak adanya resiko etis maupun imunologis (Konoplyannikov, *et al.*, 2016). Kelemahan penggunaan sel skeletal myoblast adalah terjadinya arrhythmia (Konoplyannikov *et al.*, 2016;). Penggunaan sel skeletal myoblast mulai menurun pada saat ini (Garbern & Lee, 2013).

5. Cardiac Progenitor Cell (CPC)

Cardiac Progenitor Cell (CPC) memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi pada usia dewasa (Le & Chong, 2016). CPC terdapat di berbagai bagian jantung seperti atrium, ventrikel, epikardium dan perikardium. Dalam keadaan normal, sel CPC berada dalam keadaan tidak aktif. Apabila terdapat luka, maka CPC dapat menjadi aktif dan berdiferensiasi menjadi sel cardiomyocyte dan sel pembuluh darah (Le & Chong, 2016; Garbern & Lee, 2013). Selain membantu terbentuknya cardiomyocyte yang baru, CPC ikut membantu pembentukan sel vaskuler, sehingga terbentuk pembuluh darah baru di jantung yang terkena infark (Le & Chong, 2016).

6. Cardiac Stem Cell (CSC)

Cardiac stem cell merupakan sel punca yang didapat dari sel otot jantung dewasa Hsieh *et al.*, (2007). Adanya CSC menunjukkan bahwa sel otot jantung memiliki kemampuan regenerasi. Sel CSC memiliki kelebihan berupa autolog, yaitu didapat dari tubuh individu itu sendiri.

Sifat autolog ini menguntungkan karena mengurangi resiko penolakan. (Hsiao & Carr, 2013).

Penelitian mengenai penggunaan CSC menunjukkan bahwa CSC dapat membantu pemulihan jaringan otot jantung pada tikus. Sel CSC disuntikkan ke jaringan miokardium di sekitar terjadinya sel mati akibat penyumbatan permanen. Sel tersebut pindah ke bagian yang mati dan menggantikan bagian yang mati. Adanya sel CSC memperbaiki fungsi jantung pada tikus. Sel CSC juga memperbaiki sel endotel dan sel otot polos (Bearzi *et al.*, 2007; Dawn *et al.*, 2005).

Ada beberapa jenis CSC berdasarkan marker atau penanda yang dihasilkannya. Satu jenis CSC disebut c-kit+ CSC yang menghasilkan tirosin kinase berupa c-kit. (Hsiao & Carr, 2013). Sel c-kit+ CSC dapat membentuk sel cardiomyocyte dan pembuluh darah pada tikus (Dawn *et al.*, 2005). Jenis CSC berikutnya adalah Sca-1 yang menghasilkan antigen Stem Cell Antigen-1. (Hsiao & Carr, 2013). Ada beberapa masalah dalam penggunaan CSC yang belum teratasi. Masalah tersebut adalah dosis penggunaan sel punca, waktu untuk transplantasi sel, dan pengaruh umur pasien (Hsiao & Carr, 2013).

7. Bone-Marrow Derived Stem Cell (BMSC)

BMSC merupakan kumpulan sel yang tidak homogen. BMSC terdiri atas sel yang berasal dari hematopoietic stem cell dan yang berasal dari endothelial stem cell (Konoplyannikov *et al.*, 2016).

Penggunaan BMSC menunjukkan prospek yang baik. Menurut Clifford (2011), penelitian atas 1765 pasien myocardial infark menunjukkan bahwa penggunaan BMSC tidak menunjukkan perbedaan signifikans dalam tingkat kematian, dibandingkan pengobatan dengan metode yang sudah umum dilakukan.

Gerbin & Murry (2015) juga menjelaskan penerapan bone marrow-derived stem cell. Satu penelitian pada tahun 2002 menggunakan satu jenis BMSC yaitu bone marrow mono-nuclear cell (BMNMC). Dalam penelitian ini, sel BMNMC diambil dari pasien. Sel itu disuntikkan ke jaringan arteri yang mengalami infark. Setelah diamati selama enam bulan, terdapat perbaikan yang signifikans pada ventrikel kiri jantung, dibandingkan kelompok kontrol.

RESIKO PENGGUNAAN SEL PUNCA

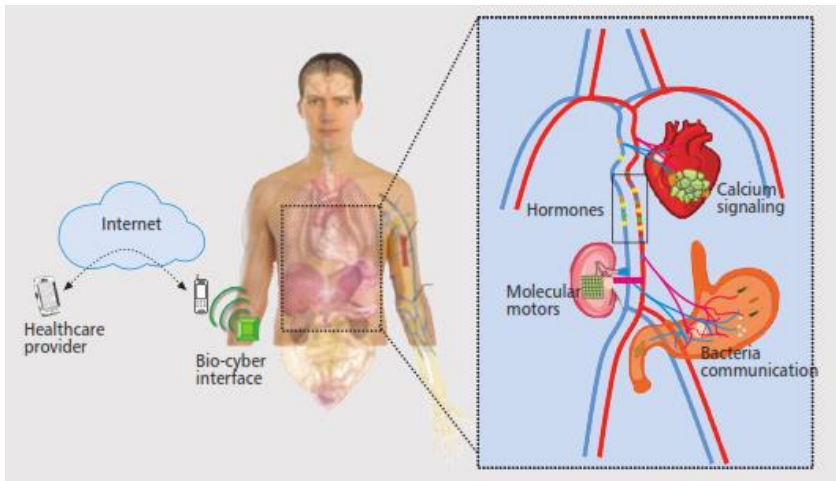
Kubin *et al.*, (2010) menyebutkan bahwa dalam jangka panjang, dedifrensiasi sel cardiomyocyte akan menyebabkan terjadinya hipertofi. Hipertrofi ini nantinya akan berlanjut menjadi kegagalan jantung.

Adanya diferensiasi sel punca yang menyimpang juga dapat membahayakan pasien. Srivasta & Ivey (2006) menyatakan pentingnya penelitian lanjutan untuk mengetahui kemungkinan terjadinya penyimpangan diferensiasi. Terbentuknya sel baru yang bukan merupakan sel myocardiocyte, dapat membahayakan keselamatan pasien yang menjalani terapi ini.

Penggunaan teknologi *smart system* yang menunjang penggunaan sel punca dalam mengobati gangguan jantung

Walls (2010) menjelaskan bahwa penggunaan teknologi dapat membantu penerapan sel punca dalam bidang kesehatan. Adanya teknologi yang tergolong dalam *smart system* dapat membantu dalam membuat keputusan. Contohnya adalah alat diagnostik yang bersifat ex-vivo dan in-vivo. Hal ini penting, mengingat penelitian sel punca pada pengobatan penyakit jantung banyak menggunakan data yang didapat baik secara in-vivo maupun ex-vivo. Pendapat Walls dapat diterapkan dengan penggunaan peralatan smart system, seperti IBNT yang dilakukan oleh Akyildiz *et. al* (2015) pada Gambar 3.

Penggunaan sel punca juga merupakan bagian dari sistem pengobatan secara integratif yang dimaksudkan oleh Walls (2001) mengenai *smart system*. Sebagai contoh, pengobatan dengan sel punca perlu memperhitungkan resiko penolakan secara imunitas (Konoplyannikov *et al.*, 2016). Selain itu, penggunaan sel punca dapat dihambat oleh reaksi penolakan dari sistem kekebalan tubuh. Karena itu, Srivasta & Ivey (2006) menyarankan adanya penelitian untuk memasukkan material genetik dari sel pasien ke dalam sel punca yang bukan bersifat autolog, atau bukan dari tubuh pasien itu sendiri. Dengan demikian, reaksi penolakan terhadap sel punca akan dikurangi.



Sumber: Akyildiz *et al.* (2015)

Gambar 3. Contoh Penerapan IBNT dalam Tubuh Manusia

STIMULASI BIOKIMIA

Stimulasi biokimia pada kultur microdevice dilakukan dengan memberikan zat biokimia tertentu kepada populasi sel punca, agar berdiferensiasi menjadi sel tertentu yang diinginkan.

Satu contoh stimulasi biokimia untuk diferensiasi menjadi cardiomyocyte adalah studi yang dilakukan oleh Wan *et al.*, (2011). Sel yang digunakan adalah embryonic stem cell (ESC) tikus. Sel tersebut dikultur dalam media yang mengandung BMP-2 (suatu faktor tumbuh untuk sel jantung) selama 4 hari. Pengukuran atas terjadinya diferensiasi sel ESC menjadi cardiomyocyte dilakukan berdasarkan ekspresi zat α -MHC, suatu penanda bagi terbentuknya sel cardiomyocyte. Setelah kultur selama 48-72 jam, akan terbentuk cardiomyocyte dalam kultur.

PENUTUP

Penggunaan sel punca untuk regenerasi sel cardiomyocyte merupakan cara baru untuk mengatasi penyakit infark jantung. Penggunaan sel punca bermaksud untuk mengganti sel jantung yang mati atau rusak. Penggunaan sel punca untuk mengatasi infark jantung mempunyai nilai potensi tinggi. Walaupun demikian masih perlu penelitian lebih banyak dan ada kendala antara lain: etika, jumlah sel jantung yang dihasilkan, reaksi antigen-antibodi, hipertrofi, dan hilangnya sel punca di dalam tubuh. Metode IoT dan IBNT yang berbasis teknologi informasi sedang dikaji untuk mengamati fisiologis dan biokimia sel punca di dalam proses terapi infark jantung.

DAFTAR PUSTAKA

- Aguirre, A., Sancho-Martinez, I., & Belmonte, J. C. I. (2013). Reprogramming toward heart regeneration: stem cells and beyond. *Cell stem cell*, 12(3), 275-284.
- Alam, M.A., Ishfaq, M.F., Khanam, B. (2016). Is Cardiac Stem Cell Therapy a New Horizon of Heart Regeneration: Literature Review. *Mol Biol* 5: 159. American Heart Association in *Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update* 11–14. American Heart Association, Dallas, Texas, 2004.
- Akyildiz, I. F., Pierobon, M., Balasubramaniam, S., & Koucheryavy, Y. (2015). The internet of bio-nano things. *IEEE Communications Magazine*, 53(3), 32-40.
- Bajada, S. (2008). Stem Cells in Regenerative Medicine Topics in Tissue Engineering, Vol. 4. Eds. N Ashammakhi, R Reis, & F Chiellini.
- Beltrami, A. P., Barlucchi, L., Torella, D., Baker, M., Limana, F., Chimenti, S., Kasahara H., , M., Rota', E Musso , E., Urbanek' K., Leri' A., Kajstura' J., Nadal-Ginard, B., Anversa' P. (2003). Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*, 114 (6), 763-776.
- Bergmann, O., Bhardwaj, R. D., Bernard, S., Zdunek, S., Barnabé-Heider, F., Walsh, S., Zupicich, J., Alkass, K., Buchholz, B. A., Druid H., Jovinge, S., & Jovinge, S. (2009). Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, 324 (5923), 98-102.
- Bearzi, C., Rota, M., Hosoda, T., Tillmanns, J., Nascimbene, A., De Angelis, A , Yasuzawa-Amano, S., Trofimova I., Siggins, R.W., , Le Capitaine, N., Cascapera, S., Beltrami , A.P., D'Alessandro, D.A., Zias, E., Quaini, F., Urbanek, K., Michler, R. E., Bolli, R., Kajstura, J., Leri, A., and Anversa, P. (2007). Human cardiac stem cells.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 104 (35), 14068-14073.

Boulos, M. N. K., & Al-Shorbaji, N. M. (2014). On the Internet of Things, smart cities and the WHO Healthy Cities. *International journal of health geographics*, 13(1), 10.

Clifford, D. M., Fisher, S. A., Brunskill, S. J., Doree, C., Mathur, A., Watt, S., & Martin-Rendon, E. (2012). Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2).

Dawn B, Stein A. B, Urbanek K., Rota, M., Whang, B., Rastaldo, R., Torella D. Xian-Liang T, * Rezazadeh A.,, Kajstura J., Leri A., Hunt, G., Varma, J., . Prabhu, S. D., Anversa, P., & Boll, R. (2005) Cardiac stem cells delivered intravascularly traverse the vessel barrier, regenerate infarcted myocardium, and improve cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:3766–71.

De Farias, C. , Pirmez, L., Costa, G. M. O., De Farias, F. M. (2017) Internet of Bionano-Things: Perspective and Future Directions. , *International Journal of Biosensors & Bioelectronics*, 3 (1).

Duelen, R., & Sampaolesi, M. (2017). Stem Cell Technology in Cardiac Regeneration: A Pluripotent Stem Cell Promise. *EBioMedicine*.

Eulalio, A., Mano, M., Dal Ferro, M., Zentilin, L., Sinagra, G., Zacchigna, S., and Giacca, M. (2012). Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration. *Nature*, 492, 376–381.

Garbern, J. C., & Lee, R. T. (2013). Cardiac stem cell therapy and the promise of heart regeneration. *Cell stem cell*, 12(6), 689-698.

Gerbin, K. A., & Murry, C. E. (2015). The winding road to regenerating the human heart. *Cardiovascular Pathology*, 24(3), 133-140.

- Gnecchi, M., Danieli, P., & Cervio, E. (2012). Mesenchymal stem cell therapy for heart disease. *Vascular pharmacology*, 57(1), 48-55.
- Hartman, M. E., Dai, D. F., & Laflamme, M. A. (2016). Human pluripotent stem cells: prospects and challenges as a source of cardiomyocytes for in vitro modeling and cell-based cardiac repair. *Advanced drug delivery reviews*, 96, 3-17.
- Hsiao, L. C., & Carr, C. A. (2013). Endogenous cardiac stem cell therapy for ischemic heart failure. *J Clin Exp Cardiol*, 11, 007.
- Hsieh, P. C., Segers, V. F., Davis, M. E., MacGillivray, C., Gannon, J., Molkentin, J. D., & Lee, R. T. (2007). Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. *Nature medicine*, 13(8), 970.
- Jastrzebska, E., Tomecka, E., & Jesion, I. (2016). Heart-on-a-chip based on stem cell biology. *Biosensors and Bioelectronics*, 75, 67-81.
- Konoplyannikov, M., Kalsin, V., Averyanov, A. and Troitsky, A. (2016) Stem Cell Therapy of Ischemic Heart Disease. *J. Biomedical Science and Engineering*, 9, 191-215. <http://dx.doi.org/10.4236/jbise.2016.94015>
- Kubin, T., Po" ling, J., Kostin, S., Gajawada, P., Hein, S., Rees, W., Wietelmann, A., Tanaka, M., Lo" rchner, H., Schimanski, S., *et al.* (2011). Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. *Cell Stem Cell* 9, 420–432.
- Laflamme, M.A., Chen, K.Y., Naumova, A.V., Muskheli, V., Fugate, J.A., Dupras, S.K., Reinecke, H., Xu, C., Hassanipour, M., Police, S., *et al.* (2007). Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. *Nat. Biotechnol.* 25 , 1015–1024.

- Le, T. Y. L., & Chong, J. J. H. (2016). Cardiac progenitor cells for heart repair. *Cell death discovery*, 2.
- Lee, S. K., Kwon, H. R., Cho, H., Kim, J., & Lee, D. (2016). *International Case Studies of Smart Cities: Singapore, Republic of Singapore*. Inter-American Development Bank.
- Libonati, J. S. (2015). Exercise and Stem Cell Therapeutics for the Infarcted Heart. *International Journal of Sports and Exercise Medicine*. 1(1).
- Li, M, Cascino, P., Ummarino, S., Di Ruscio, A. 2017). Application of Induced Pluripotent Stem Cell Technology to the Study of Hematological Diseases. *Cells*, 6(1).
- Makino, S., Fukuda, K., Miyoshi, S., Konishi, F., Kodama, H., Pan, J., , Sano, M., Takahashi, T., Hori, S., Abe, H., Hata, J., Umezawa A., Ogawa, S. & Hata, J. I. (1999). Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 103(5), 697.
- Michler, R. E., Bolli, R., Kajstura, R., Leri, A., and Anversa, P., & Cascapera, S. (2007). Human cardiac stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(35), 14068-14073.
- National Academy of Sciences (2009). Understanding Stem Cells: An Overview of the Science and Issues from the National Academies.
- Nelson, T. J., Martinez-Fernandez, A., Yamada, S., Ikeda, Y., Perez-Terzic, C., & Terzic, A. (2010). Induced pluripotent stem cells: advances to applications. *Stem cells and cloning: advances and applications*, 3, 29.
- Porrello, E.R., Mahmoud, A.I., Simpson, E., Johnson, B.A., Grinsfelder, D., Canseco, D., Mammen, P.P., Rothenmel, B.A., Olson, E.N., and Sadek, H.A. (2013). Regulation of neonatal and adult mammalian

- heart regeneration by the miR-15 family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 187–192.
- Senyo, S.E., Steinhauser, M.L., Pizzimenti, C.L., Yang, V.K., Cai, L., Wang, M., Wu, T.-D., Guerquin-Kern, J.-L., Lechene, C.P., and Lee, R.T. (2013). Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. *Nature* 493, 433–436.
- Srivastava, D., & Ivey, K. N. (2006). Potential of stem-cell-based therapies for heart disease. *Nature*, 441(7097), 1097.
- Smart, N., Bollini, S., Dube', K.N., Vieira, J.M., Zhou, B., Davidson, S., Yellon, D., Riegler, J., Price, A.N., Lythgoe, M.F., *et al.* (2011). De novo cardiomyocytes from within the activated adult heart after injury. *Nature* 474, 640–644.
- Solanas, A., Patsakis, C., Conti, M., Vlachos, I. S., Ramos, V., Falcone, F., *Postolache O., Pérez-Martínez, P. A., Di Pietro, R., Perrea, D. N., & Martínez-Balleste, A.* (2014). Smart health: a context-aware health paradigm within smart cities. *IEEE Communications Magazine*, 52(8), 74–81.
- Takahashi, K, Tanabe, K., Ohnuki, M, Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., Yamanaka, S. (2007). Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined. Factors, *Cell* (2007), doi:10.1016/j.cell.2007.11.01.
- Tohyama, S., Hattori, F., Sano, M., Hishiki, T., Nagahata, Y., Matsuura, T., Hisayuki Hashimoto H., Suzuki, T. Yamashita, H., Yusuke Satoh, Y, Egashira, T., Seki, T., Naoto Muraoka, N., Yamakawa, H., Ohgino, Y., Tanaka, T., Yoichi, M., Yuasa, S., Fukuda, K., & Egashira, T. (2013). Distinct metabolic flow enables large-scale purification of mouse and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell stem cell*, 12(1), 127–137.

- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 282, 1145-1147
- Walls, J. (2010). Healthcare Smart Systems. European Technology Platform on Smart Systems Integration. Brussel, 2010.
- Wan, C. R., Chung, S., & Kamm, R. D. (2011). Differentiation of embryonic stem cells into cardiomyocytes in a compliant microfluidic system. *Annals of biomedical engineering*, 39 (6), 1840-1847.
- Wang T, Xu Z, Jiang W, Ma A. (2006). Cell-to-cell contact induces mesenchymal stem cell to differentiate into cardiomyocyte and smooth muscle cell. *International Journal of Cardiology*. 2006;109 (1):74–81.
- Xue, T., Cho, H. C., Akar, F. G., Tsang, S. Y., Jones, S. P., Marbán, E., Gordon F. Tomaselli, G. F. & Li, R. A. (2005). Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes. *Circulation*, 111(1), 11-20.
- Yamanaka, S. (2012). Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell stem cell*, 10(6), 678-684.
- Yea, C. H., Jeong, H. C., Moon, S. H., Lee, M. O., Kim, K. J., Choi, J. W., & Cha, H. J. (2016). In situ label-free quantification of human pluripotent stem cells with electrochemical potential. *Biomaterials*, 75, 250-259.
- Yoshida, Y., & Yamanaka, S. (2017). Induced Pluripotent Stem Cells 10 Years Later. *Circulation Research*, 120(12), 1958-1968.

Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I., & Thomson J.A. (2007). Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *science*, 318(5858), 1917-1920.

Zhou, B., Ma, Q., Rajagopal, S., Wu, S.M., Domian, I., Rivera-Feliciano, J., Jiang, D., von Gise, A., Ikeda, S., Chien, K.R., and Pu, W.T. (2008). Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart. *Nature* 454, 109–113.

